

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/012696 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/48**, (74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**; .. 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).
7/42, 7/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007700

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Juli 2003 (16.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 33 740 24. Juli 2002 (24.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; .. 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JENTZSCH, Axel** [DE/DE]; Augartenstrasse 68, 68165 Mannheim (DE). **HABICH, Andreas** [DE/DE]; Martinskirchweg 26, 67346 Speyer (DE). **KÖPSEL, Christian** [DE/DE]; Brunhildstrasse 5, 69469 Weinheim (DE). **ERNST, Andreas** [DE/DE]; Horchheimer Bahnhofstr. 9a, 67551 Worms (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **RETINOID-CONTAINING PREPARATIONS**

(54) Bezeichnung: **RETINOID-HALTIGE ZUBEREITUNGEN**

(57) Abstract: Disclosed are preparations containing at least one retinoid, at least one water-soluble antioxidant, and at least one oil-soluble antioxidant. The invention is characterized by the fact that the preparations contain at least 1 part by weight of one or several water-soluble antioxidants and 0.1 to 100 parts by weight of one or several oil-soluble antioxidants per part by weight of retinoid, the content of one or several water-soluble antioxidants ranging between 0.05 and 0.8 percent by weight relative to the total quantity of the preparations.

(57) Zusammenfassung: Zubereitungen, enthaltend mindestens ein Retinoid, mindestens ein wasserlösliches Antioxidans und mindestens ein öllösliches Antioxidans, dadurch gekennzeichnet, dass in den Zubereitungen pro Gewichtsteil Retinoid mindestens 1 Gewichtsteil eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 0,1 bis 100 Gewichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien vorliegen, wobei der Gehalt an einem oder mehreren wasserlöslichen Antioxidantien im Bereich von 0,05 bis 0,8 Gew.-% liegt, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitungen.

WO 2004/012696 A1

Retinoid-haltige Zubereitungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Retinoid-haltige Zubereitungen, deren Herstellung und Verwendung in der Kosmetik, Pharmazie sowie im Nahrungsmittelbereich.

- 10 Retinoide zählen mit zu den aktivsten Wirkstoffen, die in der Kosmetik und in der Dermatologie eingesetzt werden. Sie wirken u.a. regulierend auf das normale Zellwachstum und beeinflussen die Differenzierung von Epithelzellen. So werden Retinsäuren zur Behandlung von Akne und Retinol in Antifaltencremes eingesetzt.

15

Die Verwendung der Retinoide ist jedoch stark eingeschränkt, was unter anderem auf die hohe Instabilität der Verbindungen zurückzuführen ist. Aus diesem Grund müssen bei der Herstellung Retinoid-haltiger Zubereitungen strenge Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Beispielsweise muss die Herstellung vollständig unter Schutzgas erfolgen und das fertige Produkt Sauerstoff- undurchlässig verpackt werden.

20

Diese Anforderungen setzen eine anspruchsvolle technologische Ausstattung des Herstellers voraus und sind so mit hohen Herstellkosten verbunden.

25

Es sind eine Reihe von Verfahren zur Stabilisierung von Retinoiden beschrieben worden. So offenbart EP-A-1 055 720 die Stabilisierung von sauerstoffempfindlichen Verbindungen durch Verwendung von Thioverbindungen oder Glycoproteinen unter Ausschluss von Sauerstoff.

30

Gemäß WO 93/00085 und EP-A-0 440 398 werden sowohl wasser- als auch fettlösliche Antioxidantien zusammen mit Chelat-bildenden Mitteln zur Stabilisierung von Retinoiden eingesetzt.

35

Die beschriebenen Verfahren führen jedoch nicht immer zu einer ausreichenden Stabilisierung im Sinne der Erfindung. Vielmehr zeigen sowohl wasserlösliche Antioxidantien, insbesondere Ascorbinsäure, als auch fettlösliche Antioxidantien, insbesondere Tocopherol, im Zusammenhang mit Retinoiden in bestimmten Konzentrationsbereichen destabilisierende Wirkung.

40

Zudem kann es unter Umständen bei der Verwendung bestimmter Antioxidantienkombinationen zusammen mit Retinoiden zu unerwünschten Nebeneffekten, z.B. gelbliche Verfärbungen der Zubereitungen

45

2

kommen, die die Verwendung dieser Systeme in der Kosmetik oder im Nahrungsmittelbereich unbrauchbar werden lassen.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Retinoid-haltige
5 Zubereitungen bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile bezüglich Stabilität und Verfärbung nicht aufweisen und die einfach herzustellen sind.

Diese Aufgabe wurde gelöst durch Zubereitungen, enthaltend
10 mindestens ein Retinoid, mindestens ein wasserlösliches Antioxidans und mindestens ein öllösliches Antioxidans, dadurch gekennzeichnet, dass in den Zubereitungen pro Gewichtsteil Retinoid mindestens 1 Gewichtsteil eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 0,1 bis 100 Gewichtsteile eines
15 oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien vorliegen, wobei der Gehalt an einem oder mehreren wasserlöslichen Antioxidantien im Bereich von 0,05 bis 0,8 Gew.-% liegt, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitungen.

20 Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich um kosmetische und dermatologische bzw. pharmazeutische Zubereitungen sowie um Zubereitungen für den Nahrungsmittelbereich. Bevorzugt sind kosmetische Zubereitungen, insbesondere Hautpflegezubereitungen.

25 Eine vorteilhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält pro Gewichtsteil Retinoid 1 bis 100 Gewichtsteile, bevorzugt 1 bis 20 Gewichtsteile, besonders bevorzugt 1 bis 5 Gewichtsteile, ganz besonders bevorzugt 2 bis 3 Gewichtsteile eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und
30 1 bis 20 Gewichtsteile, bevorzugt 3 bis 10 Gewichtsteile, besonders bevorzugt 5 bis 10 Gewichtsteile, ganz besonders bevorzugt 8 bis 10 Gewichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien.

35 Unter Retinoide sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Vitamin A Alkohol (Retinol) und seine Derivate wie Vitamin A Aldehyd (Retinal), Vitamin A Säure (Retinsäure) und Vitamin A Ester wie Retinylacetat und Retinylpalmitat gemeint. Der Begriff Retinsäure
40 umfasst dabei sowohl all-trans Retinsäure als auch 13-cis Retinsäure. Die Begriffe Retinol und Retinal umfassen bevorzugt die all-trans Verbindungen. Als bevorzugtes Retinoid verwendet man für die erfindungsgemäßen Zubereitungen all-trans-Retinol.

45 Als wasserlösliche Antioxidantien sind u.a. Ascorbinsäure, Natriumsulfit, Natriummetabisulfit, Natriumbisulfit, Natriumthiosulfit, Natriumformaldehydsulfoxylat, Isoascorbinsäure, Thio-

glycerin, Thiosorbit, Thioharnstoff, Thioglykolsäure, Cysteinhydrochlorid, 1,4-Diazobicyclo-(2,2,2)-oktan oder Mischungen davon gemeint.

- 5 Bevorzugte wasserlösliche Antioxidantien sind Ascorbinsäure (L-Ascorbinsäure) und Isoascorbinsäure (D-Ascorbinsäure), besonders bevorzugt L-Ascorbinsäure.

Bei der besonders bevorzugt verwendeten L-Ascorbinsäure kann es
10 sich um die freie Säure aber auch um deren Salze handeln. Beispiele für Salze der L-Ascorbinsäure sind Alkali- oder Erdalkalimetallsalze der L-Ascorbinsäure wie Natrium-L-ascorbat, Kalium-L-ascorbat oder Calcium-L-ascorbat, aber auch Salze der L-Ascorbinsäure mit einer organischen Aminverbindung wie Cholinascorbat
15 oder L-Carnitinascorbat. Ganz besonders bevorzugt verwendet man die freie L-Ascorbinsäure oder Natrium-L-ascorbat. Entsprechendes gilt für die Verwendung von D-Ascorbinsäure.

Als öllösliche Antioxidantien sind u.a. butyliertes Hydroxytoluol
20 (BHT), Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxyanisol, α -Tocopherol, Phenyl- α -naphthylamin oder Mischungen davon gemeint.

Bevorzugtes öllösliches Antioxidans ist α -Tocopherol, wobei es sich dabei sowohl um (R,R,R)- als auch um (all-rac)- α -Tocopherol
25 handeln kann.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten in der Regel 0,005 bis 0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 0,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,03 bis 0,15 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,04 bis
30 0,12 Gew.-% eines oder mehrerer Retinoide, insbesondere all-trans-Retinol, 0,05 bis 0,8 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,15 bis 0,3 Gew.-% eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien, insbesondere L-Ascorbinsäure, 0,0005 bis 2 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1,8 Gew.-%, besonders
35 bevorzugt 0,1 bis 1,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,4 bis 1,2 Gew.-% eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien, insbesondere α -Tocopherol.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich u.a. dadurch
40 aus, dass bei deren Herstellung, Abfüllung und Lagerung auf die Verwendung von Schutzgas verzichtet werden kann bei gleichzeitiger Gewährleistung einer ausreichenden Stabilität.

Unter ausreichender Stabilität im Sinne der Erfindung wird ver-
45 standen, dass das Retinoid in der Zubereitung nach 12 Wochen Lagerung bei 40°C zu mindestens 90% wiedergefunden wird. Ferner

kommt es bei der Lagerung der erfindungsgemäßen Zubereitungen zu keinen unerwünschten Farbveränderungen.

Von Vorteil ist es, wenn man die erfindungsgemäßen Zubereitungen
5 in Sauerstoff-undurchlässigen Verpackungen aufbewahrt.

Bei den Sauerstoff-undurchlässigen Verpackungen kann es sich um alle für diesen Zweck geeigneten handelsüblichen Verpackungen handeln wie z.B. Glasbehälter oder Aluminiumverpackungen. Bevor-
10 zugt verwendet man Aluminiumtuben, besonders bevorzugt solche Aluminiumtuben, deren Innenseite zusätzlich mit einem Schutzlack versehen ist.

Die kosmetischen sowie die dermatologischen oder pharmazeutischen
15 Zubereitungen sind in der Regel auf der Basis eines Trägers, der mindestens eine Ölphase enthält. Es sind aber auch Zubereitungen allein auf wässriger Basis möglich. Demgemäß kommen Öle, Cremes, Pasten oder fettfreie Gele oder bevorzugt Emulsionen in Betracht.

20 Als Emulsionen kommen O/W-Emulsionen, W/O-Emulsionen, Mikroemulsionen oder multiple Emulsionen wie O/W/O-Emulsionen oder W/O/W-Emulsionen mit einem oder mehreren der in dispergierter Form vorliegenden, erfindungsgemäßen Retinoiden in Frage, wobei die Emulsionen beispielsweise durch Phaseninversionstechnologie,
25 gemäß DE-A-197 26 121 erhältlich sind.

Übliche kosmetische Hilfsstoffe, die als Zusätze zu den kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen in Betracht kommen können, sind z.B. Co-Emulgatoren, Fette und Wachse,
30 Stabilisatoren, Verdickungsmittel, biogene Wirkstoffe, Filmbildner, Duftstoffe, Farbstoffe, Perlglanzmittel, Konservierungsmittel, Pigmente, Elektrolyte (z.B. Magnesiumsulfat) und pH-Regulatoren. Als Co-Emulgatoren kommen vorzugsweise bekannte W/O- und daneben auch O/W-Emulgatoren wie etwa Polyglycerinester,
35 Sorbitanester oder teilveresterte Glyceride in Betracht. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride; als Wachse sind u.a. Bienenwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen zu nennen. Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren wie z.B. Magnesium-, Aluminium-
40 und/oder Zinkstearat eingesetzt werden. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise vernetzte Polyacrylsäuren und deren Derivate, Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner Fettalkohole, Monoglyceride
45 und Fettsäuren, Polycrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon. Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise Pflanzenextrakte, Eiweißhydrolysate und Vitaminkomplexe zu

- verstehen. Gebräuchliche Filmbildner sind beispielsweise Hydrocolloide wie Chitosan, mikrokristallines Chitosan oder quaternisiertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre
- 5 Cellulose-Derivate und ähnliche Verbindungen. Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Formaldehydlösung, p-Hydroxybenzoat oder Sorbinsäure. Als Perlglanzmittel kommen beispielsweise Glycoldistearinsäureester wie Ethylenglycoldistearat, aber auch Fettsäuren und Fettsäuremonoglycolester in Betracht.
- 10 Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, veröffentlicht im Verlag Chemie, Weinheim, 1984, zusammengestellt sind. Diese
- 15 Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentration von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

- Die Verwendung weiterer Antioxidantien ist in vielen Fällen von Vorteil. So können zusätzlich zu den eingangs genannten
- 20 erfindungsgemäßen Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeignete oder gebräuchliche Antioxidantien verwendet werden.

- Vorteilhafterweise werden die Antioxidantien gewählt aus der
- 25 Gruppe, bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. β -Carotin, Lycopin) und deren
- 30 Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thiorodoxin, Glutathion, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl-, und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,
- 35 γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximine, Buthionin-
- 40 sulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte,
- 45 Biliburin, Biliverdin, EDTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate sowie Koniferylbenzoat des

Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO , ZnSO_4), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid).

Die Gesamtmenge der vorgenannten Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,075 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,55 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Übliche Ölkomponenten in der Kosmetik sind beispielsweise Paraffinöl, Glycerylstearat, Isopropylmyristat, Diisopropyladipat, 2-Ethylhexansäurecetylstearylester, hydriertes Polyisobuten, Vaseline, Caprylsäure/Caprinsäure-Triglyceride, mikrokristallines Wachs, Lanolin und Stearinsäure.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich u.a. als Zusatzstoff für Lebensmittel, beispielsweise zur Vitaminierung von Getränken und für die Herstellung von Nahrungsergänzungspräparaten im Human- und Tierbereich.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Retinoid-haltigen Zubereitungen in Lebensmitteln eignen sich prinzipiell alle der oben genannten Formulierungsarten. So können zum Vitaminieren von Getränken beispielsweise Emulsionen, Solubilisate oder auch wasser-dispergierbare Trockenpulver verwendet werden, in denen Mischungen von mindestens einem Retinoid, mindestens einem wasserlöslichen Antioxidans und mindestens einem öllöslichen Antioxidans vorliegen.

Es ist aber auch möglich Emulsionen, die die erfindungsgemäßen Retinoid-haltigen Zubereitungen enthalten, Milchprodukten wie Joghurt, Milchmodgetränken oder Milchspeiseeis zuzugeben.

Gegenstand der Erfindung sind auch Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend die erfindungsgemäßen Retinoid-haltigen Zubereitungen.

Unter Nahrungsergänzungspräparaten sowie pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Retinoidmischung enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie Hart- und Weich-gelatinekapseln zu verstehen.

5

Herstellverfahren:

Es bestehen zahlreiche Möglichkeiten zur Herstellung einer kosmetischen Zubereitung. So kommen das Heiß/Heiß-Verfahren, das
 10 Heiß/Kalt-Verfahren oder das Kalt/Kalt-Verfahren, wie sie zum Beispiel in "Kosmetik - Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel", Hrsg. Wilfried Umbach, Thieme Verlag, 1995, Seite 511 beschrieben sind, zur Verwendung. Mit Hilfe dieser Ver-
 15 auch multiple Emulsionen sowie Cremegele und Gele herstellen. Die Einarbeitung der Wirkstoffe erfolgt dabei bevorzugt nach dem Abkühlen der Formulierung auf unter 40°C, in besonders empfindlichen Fällen bevorzugt nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur. Für die
 20 Emulsion im Heiß/Heiß-Verfahren hergestellt und die Wirkstoffe anschließend bei Raumtemperatur in die fertige Formulierung eingearbeitet.

Die verwendete Rezeptur:

25

	%	Inhaltsstoff	INCI
Phase A	2.00	Cremophor A 6	Ceteareth-6, Stearyl Alcohol
30	2.00	Cremophor A 25	Ceteareth-25
	3.00	Jojobaöl	Simmondsia Chinensis (Jojoba) Seed Oil
	3.00	Cetylstearyl Alcohol	Cetearyl Alcohol
	10.00	Paraffinöl; 35 dickflüssig	Mineral Oil
	5.00	Vaseline	Petrolatum
	4.00	Miglyol 812	Caprylic/Capric Tri- glyceride
	0.10	BHT	BHT

40

45

8

5	Phase B	5.00	1,2-Propylenglykol USP	Propylene Glycol
		0.10	Edeta BD	Disodium EDTA
		20.00	Carbopol 934, 1% in Wasser dem.	Carbomer
		0.30	Chemag 2000	
		ad 100	Water dem.	Aqua dem.
10	Phase C	0.80	Natriumhydroxyd, 10% in Wasser dem.	Sodium Hydroxide
	Phase D	0.50	Vitamin E-Acetat	Tocopheryl Acetate
		0.20	Phenoxyethanol	Phenoxyethanol
		q.s.	Parfümöl	

15 Herstellung:

Die Phasen A und B wurden getrennt auf ca. 80°C erwärmt. Phase B wurde dann in Phase A eingerührt und homogenisiert. Mit Phase C wurde neutralisiert und nachhomogenisiert. Unter Rühren wurde
20 die Creme auf ca. 40°C abgekühlt, Phase D eingerührt und nochmals homogenisiert.

Die wasserlöslichen sowie die öllöslichen Antioxidantien wurden anschließend, nach Abkühlen der Creme auf Raumtemperatur in die
25 fertige Emulsion eingearbeitet. Dabei wurde zunächst D,L-alpha-Tocopherol zugegeben, dann die Ascorbinsäure und anschließend Retinol (Retinol 15D®, BASF; 15 %ige Lösung von Retinol in einem mittelkettigen Triglycerid) unter Rühren eingearbeitet.

30 Anschließend wurde die Creme in Aluminiumtuben mit Innenschutzlack abgefüllt.

Nach dem oben beschriebenen Herstellverfahren wurden Cremes mit unterschiedlichen Mengen an Retinol, (all-rac)-α-Tocopherol und
35 L-Ascorbinsäure hergestellt und für Stabilitätsuntersuchungen 12 Wochen bei 40°C gelagert. Das Ergebnis dieses Stabilitätstests findet sich in der folgenden Tabelle:

40

45

Tabelle

	Retinol ppm	Tocopherol ppm	Ascorbic acid ppm	Base value %	3 Wochen %	6 Wochen %	9 Wochen %	12 Wochen %
1	1000	0	0	100,0	87,8	79,2	73,2	67,3
2	1000	100	10	100,0	90,6	83,2	75,7	69,7
3	1000	100	100	100,0	88,9	80,4	74,0	70,5
4	1000	100	500	100,0	89,3	82,9	76,9	76,5
5	1000	100	1000	100,0	97,4	94,8	94,2	92,9
6	1000	100	2000	100,0	96,6	95,5	95,2	93,4
7	1000	100	3000	100,0	97,3	95,9	95,2	93,6
8	1000	100	5000	100,0	94,1	92,7	91,6	90,0
9	1000	100	10000	100,0	84,8	73,0	66,8	59,4
10	1000	100	30000	100,0	60,1	39,2	24,1	16,4
11	1000	1000	0	100,0	86,5	74,6	67,2	60,0
12	1000	1000	10	100,0	88,1	78,7	71,5	65,9
13	1000	1000	100	100,0	88,3	77,3	70,9	60,8
14	1000	1000	500	100,0	91,2	87,6	87,1	88,1
15	1000	1000	1000	100,0	95,8	92,8	92,4	92,0
16	1000	1000	2000	100,0	95,3	92,1	91,9	91,0
17	1000	1000	3000	100,0	95,0	93,5	91,9	91,1
18	1000	1000	5000	100,0	97,2	94,4	93,3	92,7
19	1000	1000	10000	100,0	86,9	75,5	68,1	58,8
20	1000	1000	30000	100,0	60,2	35,6	22,1	19,4

	Retinol ppm	Tocopherol ppm	Ascorbic acid ppm	Basé value %	3 Wochen %	6 Wochen %	9 Wochen %	12 Wochen %
21	1000	2000	0	100,0	82,0	68,9	60,0	51,3
22	1000	2000	10	100,0	87,8	75,9	66,9	58,4
23	1000	2000	100	100,0	85,8	74,3	65,1	56,9
24	1000	2000	500	100,0	88,9	86,9	87,3	88,9
25	1000	2000	1000	100,0	94,7	93,3	93,4	92,2
26	1000	2000	2000	100,0	95,6	94,2	93,8	92,7
27	1000	2000	3000	100,0	95,6	93,7	92,9	92,3
28	1000	2000	5000	100,0	99,3	93,9	96,2	91,6
29	1000	2000	10000	100,0	87,3	76,2	69,8	61,5
30	1000	2000	30000	100,0	59,9	35,1	20,0	13,2
31	1000	3000	0	100,0	77,5	63,8	52,7	46,3
32	1000	3000	10	100,0	85,5	72,0	64,3	56,9
33	1000	3000	100	100,0	83,6	68,9	62,2	53,2
34	1000	3000	500	100,0	92,7	88,9	97,6	88,3
35	1000	3000	1000	100,0	95,0	92,8	91,3	91,9
36	1000	3000	2000	100,0	96,0	94,5	94,0	93,1
37	1000	3000	3000	100,0	95,7	93,1	91,7	91,8
38	1000	3000	5000	100,0	98,0	93,8	93,5	92,0
39	1000	3000	10000	100,0	88,1	74,2	69,2	60,4
40	1000	3000	30000	100,0	60,1	35,5	21,8	13,2

	Retinol ppm	Tocopherol ppm	Ascorbic acid ppm	Base value %	3 Wochen %	6 Wochen %	9 Wochen %	12 Wochen %
41	1000	10000	10	100,0	63,4	44,4	34,0	26,7
42	1000	10000	100	100,0	63,7	45,5	35,6	28,0
43	1000	10000	500	100,0	71,4	68,4	68,8	66,7
44	1000	10000	1000	100,0	101,8	95,7	95,7	95,7
45	1000	10000	2000	100,0	102,1	97,4	96,7	97,2
46	1000	10000	3000	100,0	102,0	96,7	93,9	96,5
47	1000	10000	5000	100,0	99,3	93,2	91,1	90,7
48	1000	10000	10000	100,0	88,2	76,1	69,0	60,0
49	1000	10000	30000	100,0	60,3	38,4	21,5	14,4

Anhand der folgenden Beispielformulierungen wird der Gegenstand der Erfindung näher erläutert.

5 Beispiel 1

Hautlotion (O/W-Emulsion)

	% W/W
10 Ceteareth-6 und Stearylalkohol	2,50
Ceteareth-25	2,50
Hydriertes Cocoglycerid	1,50
PEG-40 Dodecyl Glykol Copolymer	3,00
Dimethicone	3,00
15 Phenethyl Dimethicone	2,00
Cyclomethicone	1,00
Cetearyl octanoat	5,00
Avocadoöl	1,00
Mandelöl	2,00
20 Weizenkeimöl	0,80
Panthenol USP	1,00
Phytantriol	0,20
Vitamin E-Acetat	0,30
Propylenglykol	5,00
25 Parfum	q.s.
Konservierungsmittel	q.s.
Ascorbinsäure	0,20
Retinol 15D®	0,20
Tocopherol	0,10
30 Wasser	ad 100

Beispiel 2

Handcreme (W/O-Emulsion)

35		% W/W
	Cetearylalkohol	1,00
	Glycerylstearat	1,50
	Stearylalkohol	1,50
40	Cetylpalmitat	2,00
	Vitamin E-Acetate	0,50
	Dimethicone	8,00
	Ceteareth-6 and Stearylalkohol	3,00
	Octyl Methoxycinnamate	5,00
45	Propylenglykol	8,00
	Panthenol	1,00
	Nachtkerzenöl	3,00

13

PEG-7 Hydriertes Castoröl	6,00
Glyceryloleat	1,00
Phenethyl Dimethicone	3,00
Bienenwachs	1,50
5 Johannisbrotkernmehl	0,80
Seidenpuder	0,80
Konservierungsmittel	q.s.
Parfüm	q.s.
Borax	0,10
10 Natriumascorbat	0,30
Tocopherol	0,60
Retinol 15D®	0,66
Wasser	ad 100

15 Beispiel 3

Sonnenschutzlotion (W/O-Emulsion).

	% W/W
20 PEG-7 Hydriertes Castoröl	6,00
PEG-40 Hydriertes Castoröl	0,50
Isopropylpalmitat	7,00
PEG-45/Dodecyl Glykol Copolymer	2,00
Johobaöl	3,00
25 Magnesiumstearat	0,60
Octyl Methoxycinnamate	8,00
C 12-15 Alkyl Benzoat	5,00
Titaniumdioxid	4,00
Propylene Glykol	5,00
30 EDTA	0,20
Konservierungsmittel	q.s.
Retinol 15D®	0,33
Wasser	ad 100
Natriumascorbylphosphat	1,00
35 Vitamin E-Acetat	0,50
Natriumascorbat	0,20
Tocopherol	1,00
Parfüm	q.s.

40

45

14

Beispiel 4

Multiple Emulsion (W/O/W-Emulsion)

5		% W/W
	Parafinöl	7,50
	Cetearyl octanoat	2,50
	Aluminiumstearat	0,25
	Magnesiumstearat	0,25
10	Mikrokristallines Wachs H	0,50
	Cetearylalkohol	1,00
	Lanolinalkohol	1,50
	Wollwachsalkoholsalbe	1,50
	PEG-7 Hydriertes Castoröl	0,75
15	PEG-45/Dodecyl Glykol Copolymer	2,00
	Ceteareth-6 and Stearylalkohol	2,00
	Ceteareth-25	2,00
	Trilauret-4 Phosphat	1,00
	Hydroxyethylcellulose	0,20
20	Propylenglykol	7,50
	Magnesiumsulfat	0,25
	Ascorbinsäure	0,30
	Tocopherol	0,01
	Retinol 15D®	0,40
25	Wasser	ad 100

Beispiel 5

Microemulsion

30		% W/W
	Ceteareth-25	13,00
	PEG-7 Glycerylcoccoat	20,00
	Octyldodecanol	5,00
35	Konservierungsmittel	q.s.
	Ascorbinsäure	0,10
	Tocopherol	0,10
	Retinol 15D®	0,66
	Wasser	ad 100
40		

15

Beispiel 6

Liposomgel (hydrophiles Gel)

5		% W/W
	PEG-40 Hydriertes Castoröl	1,00
	Bisabolol rac.	0,10
	Propyleneglykol	8,00
	Panthenol	0,50
10	Wasser, Vitamim E-Acetat, Polysorbate 80 and Caprylic/Capric Triglyceride und Lecithin	3,00
	Konservierungsmittel	q.s.
	Parfüm	q.s.
15	Carbomer	0,50
	Ascorbinsäure	0,15
	Tocopherol	0,15
	Triethanolamin	0,70
	Retinol 15D®	0,33
20	Wasser	ad 100

Beispiel 7

Cooling Body Splash (wässrige Kosmetik)

25		% W/W
	PEG-40 Hydriertes Castoröl	2,00
	Menthyllactat	0,20
	Alkohol	5,00
30	PEG-7 Glycerylcocoate	2,00
	Hamamelis	5,00
	Allantoin	0,10
	Bisabolol rac.	0,20
	Propylenglykol	5,00
35	Panthenol USP	0,50
	Milchsäure (80%ig)	0,20
	Ascorbinsäure	0,50
	Tocopherol	0,30
	Parfüm	q.s.
40	Retinol 15D®	0,20
	Wasser	ad 100

16

Beispiel 8

Make-up (Dekorative Kosmetik)

	% W/W
5	
Ceteareth-6 and Stearylalkohol	9,00
Dimethicone	5,00
Cetearyl octanoat	8,00
Makadamianussöl	5,00
10 Propylenglykol	5,00
Retinol 15D®	0,66
Wasser	ad 100
Sicovit Weiss E 171	8,00
Sicomet Braun 70 13E 3717	2,00
15 Ascorbinsäure	0,20
Tocopherol	0,50
Parfüm	q.s.
Benzophenone-3	5,00

20 Beispiel 9

Fluid Make-up (Dekorative Kosmetik)

	% W/W
25	
Ceteareth-6 and Stearylalkohol	7,00
Ceteareth-25	5,00
Dimethicone	5,00
Cetearyl octanoat	8,00
Makadamianussöl	5,00
30 Propylenglykol	5,00
Retinol 15D®	0,33
Wasser	ad 100
Sicovit Weiss E 171	8,00
Sicomet Braun 70 13E 3717	1,00
35 Ascorbinsäure	0,10
Tocopherol	0,01
Parfüm	q.s.
Benzophenone-3	5,00

40

45

Patentansprüche

1. Zubereitungen, enthaltend mindestens ein Retinoid, mindestens ein wasserlösliches Antioxidans und mindestens ein öllösliches Antioxidans, dadurch gekennzeichnet, dass in den Zubereitungen pro Gewichtsteil Retinoid mindestens 1 Gewichtsteil eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 0,1 bis 100 Gewichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien vorliegen, wobei der Gehalt an einem oder mehreren wasserlöslichen Antioxidantien im Bereich von 0,05 bis 0,8 Gew.-% liegt, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitungen.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen oder um Nahrungsmittelzubereitungen handelt.
3. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend pro Gewichtsteil Retinoid 1 bis 5 Gewichtsteile eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 5 bis 10 Gewichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien.
4. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend pro Gewichtsteil Retinoid 2 bis 3 Gewichtsteile eines oder mehrerer wasserlöslicher Antioxidantien und 8 bis 10 Gewichtsteile eines oder mehrerer öllöslicher Antioxidantien.
5. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend als wasserlösliches Antioxidans L-Ascorbinsäure oder Salze der L-Ascorbinsäure.
6. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend als öllösliches Antioxidans α -Tocopherol.
7. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Retinoid um all-trans-Retinol handelt.
8. Zubereitungen nach Anspruch 7, enthaltend 0,005 bis 0,5 Gew.-% all-trans-Retinol.
9. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in Form einer O/W-, W/O- oder multiplen Emulsion.

18

10. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Sauerstoff-undurchlässigen Verpackungen ohne Zusatz von Schutzgas aufbewahrt werden.
- 5 11. Zubereitungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Verpackung um eine Aluminiumtube handelt.
- 10 12. Zubereitungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Innenseite der Aluminiumtube mit einem Schutzlack versehen ist.
- 15 13. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Hautpflegezubereitungen handelt.

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48 A61K7/42 A61K7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/055597 A1 (HAMADA SACHIO ET AL) 27 December 2001 (2001-12-27) claims 1-17; example 31J	1-13
X	WO 02 43719 A (WEISSMAN GLENN H) 6 June 2002 (2002-06-06) claim 21; table 3	1-13
X	WO 96 07396 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL K K; YAMAMOTO NORIHIRO (JP); KAZAMA SATO) 14 March 1996 (1996-03-14) claims 43-54; tables 2,4	1-13
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2003

Date of mailing of the international search report

28/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lindner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07700

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199808 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1998-084796 XP002261741 & RU 2 080 072 C (CHILD FOODSTUFFS RES INST); 27 May 1997 (1997-05-27) abstract</p>	1-13
X	<p>US 5 034 228 A (MICHELON PHILIPPE ET AL) 23 July 1991 (1991-07-23) examples 11,12</p>	1-13
X	<p>WO 93 00085 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 7 January 1993 (1993-01-07) cited in the application claims 1-38; table 1</p>	1-13
X	<p>EP 0 440 398 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 7 August 1991 (1991-08-07) cited in the application claims 1-7</p>	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07700

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001055597 A1	27-12-2001	US 5976555 A AT 237304 T BR 9710405 A CA 2247645 A1 CN 1226819 A ,B CZ 9802715 A3 DE 69720978 D1 EP 0885000 A2 PL 328820 A1 US 2003206932 A1 AU 3633295 A JP 8193019 A WO 9607396 A2 US 6080393 A AU 1981797 A JP 2002515866 T TW 467747 B WO 9731620 A2 US 6193956 B1	02-11-1999 15-05-2003 17-08-1999 04-09-1997 25-08-1999 14-04-1999 22-05-2003 23-12-1998 15-02-1999 06-11-2003 27-03-1996 30-07-1996 14-03-1996 27-06-2000 16-09-1997 28-05-2002 11-12-2001 04-09-1997 27-02-2001
WO 0243719 A	06-06-2002	AU 1994502 A WO 0243719 A2 US 2002102316 A1	11-06-2002 06-06-2002 01-08-2002
WO 9607396 A	14-03-1996	AU 3633295 A JP 8193019 A WO 9607396 A2 US 2003206932 A1 US 6080393 A US 5976555 A US 2001055597 A1	27-03-1996 30-07-1996 14-03-1996 06-11-2003 27-06-2000 02-11-1999 27-12-2001
RU 2080072 C	27-05-1997	RU 2080072 C1	27-05-1997
US 5034228 A	23-07-1991	FR 2591105 A1 AT 79027 T CA 1298195 C DE 3686325 D1 DE 3686325 T2 DE 229561 T1 EP 0229561 A1 EP 0472225 A2 ES 2003605 A6 HK 59493 A JP 2855105 B2 JP 9110669 A JP 5015689 B JP 62215513 A SG 37493 G	12-06-1987 15-08-1992 31-03-1992 10-09-1992 11-03-1993 28-04-1988 22-07-1987 26-02-1992 01-11-1988 25-06-1993 10-02-1999 28-04-1997 02-03-1993 22-09-1987 11-06-1993
WO 9300085 A	07-01-1993	AU 664973 B2 AU 8299791 A BR 9106891 A CA 2090104 A1 DE 69130020 D1 DE 69130020 T2 EG 19852 A EP 0549592 A1	14-12-1995 25-01-1993 14-06-1994 28-12-1992 24-09-1998 04-03-1999 31-03-1996 07-07-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07700

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9300085	A		ES 2120417 T3	01-11-1998
			FI 930887 A	26-02-1993
			FI 981664 A	27-07-1998
			JP 3435510 B2	11-08-2003
			JP 6500079 T	06-01-1994
			JP 2003238389 A	27-08-2003
			KR 250700 B1	01-07-2000
			MX 9100278 A1	01-01-1993
			NO 930660 A	15-04-1993
			NZ 239051 A	27-02-1996
			PT 98512 A ,B	30-06-1992
			SG 66224 A1	20-07-1999
			WO 9300085 A1	07-01-1993
			US 5559149 A	24-09-1996
			US 5583136 A	10-12-1996
			US 5652263 A	29-07-1997
			ZA 9105285 A	31-03-1993
EP 0440398	A	07-08-1991	AU 639063 B2	15-07-1993
			AU 6997291 A	01-08-1991
			BR 9100360 A	22-10-1991
			CA 2035086 A1	30-07-1991
			DE 69100848 D1	10-02-1994
			DE 69100848 T2	11-05-1994
			EP 0440398 A1	07-08-1991
			ES 2048557 T3	16-03-1994
			HK 94994 A	16-09-1994
			JP 3014780 B2	28-02-2000
			JP 4210902 A	03-08-1992
			KR 202153 B1	15-06-1999
			SG 77794 G	14-10-1994
			US 5559149 A	24-09-1996
			US 5583136 A	10-12-1996
			US 5652263 A	29-07-1997
			ZA 9100621 A	28-10-1992

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07700

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/48 A61K7/42 A61K7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2001/055597 A1 (HAMADA SACHIO ET AL) 27. Dezember 2001 (2001-12-27) Ansprüche 1-17; Beispiel 31J ---	1-13
X	WO 02 43719 A (WEISSMAN GLENN H) 6. Juni 2002 (2002-06-06) Anspruch 21; Tabelle 3 ---	1-13
X	WO 96 07396 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL K K ;YAMAMOTO NORIHIRO (JP); KAZAMA SATO) 14. März 1996 (1996-03-14) Ansprüche 43-54; Tabellen 2,4 ---	1-13
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lindner, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199808 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1998-084796 XP002261741 & RU 2 080 072 C (CHILD FOODSTUFFS RES INST), 27. Mai 1997 (1997-05-27) Zusammenfassung</p> <p>----</p>	1-13
X	<p>US 5 034 228 A (MICHELON PHILIPPE ET AL) 23. Juli 1991 (1991-07-23) Beispiele 11,12</p> <p>----</p>	1-13
X	<p>WO 93 00085 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 7. Januar 1993 (1993-01-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-38; Tabelle 1</p> <p>----</p>	1-13
X	<p>EP 0 440 398 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 7. August 1991 (1991-08-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-7</p> <p>-----</p>	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/07700

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2001055597 A1	27-12-2001	US 5976555 A	02-11-1999
		AT 237304 T	15-05-2003
		BR 9710405 A	17-08-1999
		CA 2247645 A1	04-09-1997
		CN 1226819 A ,B	25-08-1999
		CZ 9802715 A3	14-04-1999
		DE 69720978 D1	22-05-2003
		EP 0885000 A2	23-12-1998
		PL 328820 A1	15-02-1999
		US 2003206932 A1	06-11-2003
		AU 3633295 A	27-03-1996
		JP 8193019 A	30-07-1996
		WO 9607396 A2	14-03-1996
		US 6080393 A	27-06-2000
		AU 1981797 A	16-09-1997
		JP 2002515866 T	28-05-2002
		TW 467747 B	11-12-2001
		WO 9731620 A2	04-09-1997
		US 6193956 B1	27-02-2001
WO 0243719 A	06-06-2002	AU 1994502 A	11-06-2002
		WO 0243719 A2	06-06-2002
		US 2002102316 A1	01-08-2002
WO 9607396 A	14-03-1996	AU 3633295 A	27-03-1996
		JP 8193019 A	30-07-1996
		WO 9607396 A2	14-03-1996
		US 2003206932 A1	06-11-2003
		US 6080393 A	27-06-2000
		US 5976555 A	02-11-1999
		US 2001055597 A1	27-12-2001
RU 2080072 C	27-05-1997	RU 2080072 C1	27-05-1997
US 5034228 A	23-07-1991	FR 2591105 A1	12-06-1987
		AT 79027 T	15-08-1992
		CA 1298195 C	31-03-1992
		DE 3686325 D1	10-09-1992
		DE 3686325 T2	11-03-1993
		DE 229561 T1	28-04-1988
		EP 0229561 A1	22-07-1987
		EP 0472225 A2	26-02-1992
		ES 2003605 A6	01-11-1988
		HK 59493 A	25-06-1993
		JP 2855105 B2	10-02-1999
		JP 9110669 A	28-04-1997
		JP 5015689 B	02-03-1993
		JP 62215513 A	22-09-1987
		SG 37493 G	11-06-1993
WO 9300085 A	07-01-1993	AU 664973 B2	14-12-1995
		AU 8299791 A	25-01-1993
		BR 9106891 A	14-06-1994
		CA 2090104 A1	28-12-1992
		DE 69130020 D1	24-09-1998
		DE 69130020 T2	04-03-1999
		EG 19852 A	31-03-1996
		EP 0549592 A1	07-07-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/07700

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9300085 A		ES 2120417 T3	01-11-1998
		FI 930887 A	26-02-1993
		FI 981664 A	27-07-1998
		JP 3435510 B2	11-08-2003
		JP 6500079 T	06-01-1994
		JP 2003238389 A	27-08-2003
		KR 250700 B1	01-07-2000
		MX 9100278 A1	01-01-1993
		NO 930660 A	15-04-1993
		NZ 239051 A	27-02-1996
		PT 98512 A , B	30-06-1992
		SG 66224 A1	20-07-1999
		WO 9300085 A1	07-01-1993
		US 5559149 A	24-09-1996
		US 5583136 A	10-12-1996
		US 5652263 A	29-07-1997
		ZA 9105285 A	31-03-1993
EP 0440398 A	07-08-1991	AU 639063 B2	15-07-1993
		AU 6997291 A	01-08-1991
		BR 9100360 A	22-10-1991
		CA 2035086 A1	30-07-1991
		DE 69100848 D1	10-02-1994
		DE 69100848 T2	11-05-1994
		EP 0440398 A1	07-08-1991
		ES 2048557 T3	16-03-1994
		HK 94994 A	16-09-1994
		JP 3014780 B2	28-02-2000
		JP 4210902 A	03-08-1992
		KR 202153 B1	15-06-1999
		SG 77794 G	14-10-1994
		US 5559149 A	24-09-1996
		US 5583136 A	10-12-1996
		US 5652263 A	29-07-1997
		ZA 9100621 A	28-10-1992